



На правах рукописи

ПАДНЯ ПАВЕЛ ЛЕОНИДОВИЧ

**СИНТЕЗ ИОННЫХ ЖИДКОСТЕЙ НА ОСНОВЕ ТЕТРАЗАМЕЩЕННЫХ ПО
НИЖНЕМУ ОБОДУ *П-ТРЕТ*-БУТИЛТИАКАЛИКС[4]АРЕНОВ С
ЧЕТВЕРТИЧНЫМИ АММОНИЙНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2014

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М.Бутлерова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор
Стойков Иван Иванович

Официальные оппоненты:

Гуревич Петр Аронович,

доктор химических наук, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВПО «Казанский национальный исследовательский технологический университет», г.Казань

Гарифуллин Булат Фаатович,

кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений ФГБУН «Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова» КНЦ РАН, г.Казань

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», г. Москва.

Защита диссертации состоится «29» января 2015 года в 15 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 212.081.30 при ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Электронная версия автореферата размещена на официальном сайте ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» <http://www.kpfu.ru>. Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим отправлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлёвская, 18, ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», отдел аттестации научно-педагогических кадров.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 212.081.30

доктор химических наук, профессор

Верещагина Яна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ¹

Актуальность темы исследования. Жидкостные системы для извлечения и разделения биологически значимых соединений обладают рядом технологических недостатков и зачастую не отвечают современным экологическим требованиям. Замена традиционных растворителей является важнейшей практической задачей, одно из возможных решений которой заключается в применении ионных жидкостей (ИЖ).

Актуальным направлением современной органической химии является синтез ионных жидкостей с заданными свойствами. Особый интерес представляет разработка подходов к созданию новых высокоэффективных систем для извлечения и разделения различных соединений на основе ионных жидкостей и синтетических рецепторов.

В супрамолекулярной химии сегодня особо выделяются несколько научных направлений, востребованных современным развитием цивилизации - молекулярное распознавание, катализ, самосборка и наномедицина. Наиболее значимые результаты достигнуты в изучении молекулярного распознавания с целью дизайна синтетических рецепторов на различные органические и неорганические субстраты. Уникальные свойства тиакаликс[4]аренов (существование нескольких конформаций, возможность функционализации различными участками связывания и способность фиксировать требуемую пространственную ориентацию этих центров) открывают практически безграничные возможности для дизайна синтетических рецепторов при решении разнообразных задач супрамолекулярной химии и нанотехнологии. В связи с этим нами было предложено разработать подходы к синтезу ионных жидкостей на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, функционализированного четвертичными аммонийными фрагментами.

Степень разработанности темы исследования. Введение аммонийного фрагмента в макроциклическую платформу приводит к получению ионных соединений - потенциальных катализаторов реакций, рецепторов на катионы, анионы и различные биологические объекты, в том числе ДНК. Большинство ранее описанных производных (тиа)каликс[*n*]аренов, содержащих четвертичные аммонийные фрагменты по нижнему и/или верхнему ободу, имеют температуру плавления свыше 250 °С и плавятся с разложением. В литературе не встречаются примеры получения ионных жидкостей на основе тиакаликс[4]арена, а примеры синтеза ионных жидкостей на основе каликс[4]арена единичны.

Цели и задачи работы заключаются в разработке подходов к синтезу тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные, 2-оксазолиновые, аминогруппы и четвертичные аммонийные функции с алкильными, фенильными, сложноэфирными, фталимидными фрагментами и остатками глицина, аланина и глицилглицина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* как потенциальных ионных жидкостей, а также изучение в водных средах их комплексообразующей и агрегационной способности по отношению к модельным ДНК.

Научная новизна работы состоит в следующем:

¹ Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТ Р 7.0.11 – 2011 ДИССЕРТАЦИЯ И АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ Структура и правила оформления

- впервые синтезированы тетразамещенные по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арены, содержащие одновременно амидные и третичные аминогруппы;
- впервые синтезированы новые производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие амидные, 2-оксазолиновые, аминогруппы и четвертичные аммонийные функции с алкильными, фенильными, сложноэфирными, фталимидными фрагментами и остатками глицина, аланина и глицилглицина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, структура которых установлена комплексом физических и физико-химических методов;
- впервые разработаны синтетические подходы к получению ионных жидкостей на основе функционализированных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена;
- впервые методом динамического светорассеяния установлено, что водорастворимые тиакс[4]арены, содержащие аминокислотные группы, способны образовывать наноразмерные агрегаты с ДНК молот лосося.

Теоретическая и практическая значимость работы. Синтезированы тетразамещенные по нижнему ободу производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащие амидные, 2-оксазолиновые, аминогруппы и четвертичные аммонийные функции с алкильными, фенильными, сложноэфирными, фталимидными фрагментами и остатками глицина, аланина и глицилглицина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Установлено, что в случае тетразамещенного по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащего фрагменты $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, в присутствии третичных аминов образуются 2-оксазолиновые циклы. Показано взаимодействие синтезированных водорастворимых тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащих одновременно четвертичные аммонийные фрагменты и остатки глицина, с ДНК из молот лосося. Предложен и реализован синтетический подход к получению водонерастворимых ионных жидкостей на основе тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, заключающийся в пошаговом введении в структуру макроцикла заместителей с фрагментом $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'\text{R}''\text{N}^-(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ ($n = 2, 3$, $\text{R}' = \text{Me, Et}$) и позволяющий целенаправленно вводить в заместитель (R'') у четвертичного атома азота различные участки связывания субстратов.

Методология и методы исследования. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор современных методов получения тетразамещенных производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена и установления структуры и состава макроциклических соединений (ИК и ЯМР спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ), размеров ассоциатов и агрегатов (метод динамического светорассеяния).

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработка пошагового подхода к синтезу тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащих в структуре заместителей одновременно амидные и аминные или четвертичные аммонийные фрагменты, основанного на применении алкандиаминов с первичной и третичной аминогруппами.
2. Синтез тетразамещенных по нижнему ободу *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные, 2-оксазолиновые, аминогруппы и четвертичные аммонийные функции

с алкильными, фенильными, сложноэфирными, фталимидными фрагментами и остатками глицина, аланина и глицилглицина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*.

3. Закономерности, связывающие структуру синтезированных тетразамещенных по нижнему ободу *n-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* с их температурой плавления.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в постановке цели и задач исследования, анализе литературных данных, выполнении экспериментальной работы, обсуждении результатов и формулировке выводов, подготовке статей и тезисов докладов. Все соединения, представленные в диссертационной работе, синтезированы соискателем лично.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием целого ряда современных физических и физико-химических методов анализа.

Апробация работы. Результаты исследований докладывались на Международном конгрессе «International congress of Organic Chemistry» (Казань, 2011), X и XI Научных конференциях молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века» (Казань, 2011, 2012), Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012), XV Молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), Итоговых научно-образовательных конференциях студентов Казанского (Приволжского) федерального университета (Казань, 2012, 2013), III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела» (Туапсе, 2013), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи и 11 тезисов докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 121 странице машинописного текста, включает 38 рисунков и 9 таблиц. Состоит из введения, трёх глав, выводов и списка использованных библиографических источников, включающего 159 ссылок.

В первой главе представлен обзор литературных данных по получению производных (тия)каликс[*n*]арена, содержащих аммонийные фрагменты по верхнему и/или нижнему ободу макроцикла, а также их применению.

Основные результаты экспериментальных исследований, их обсуждение приведены во второй главе. Рассмотрены различные подходы к получению производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих аминные, четвертичные аммонийные, аминокислотные, пептидные и фталимидные фрагменты по нижнему ободу. На соединениях, содержащих аминокислотные фрагменты, показано взаимодействие с модельной ДНК из молок лосося. Получены ионные жидкости на основе функционализированных производных *n-трет*-бутилтиакаликс[4]арена.

Экспериментальная часть работы, включающая описание проведенных синтетических, физико-химических и физических экспериментов, а также экспериментов по изучению агрегации, приведена в третьей главе диссертации.

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета, является частью

исследований по основному научному направлению «Синтез, строение, реакционная способность и практически полезные свойства органических, элементоорганических и координационных соединений». Исследования проводились при поддержке грантов РФФИ 10-03-92661-ННФ_а «Мировая Сеть Материалов: Гибридные тиакаликс[4]арен-силикатные нано-фритты (nano-frits) - новое поколение селективных нанопористых мембран» (2010-2012), 12-03-00252-а «Мульти(тия)каликс[4]арены как компоненты самособирающихся наночастиц: дизайн и закономерности самоассоциации и агрегации с дикарбоновыми, аминокислотами и гидроксикислотами» (2012-2014).

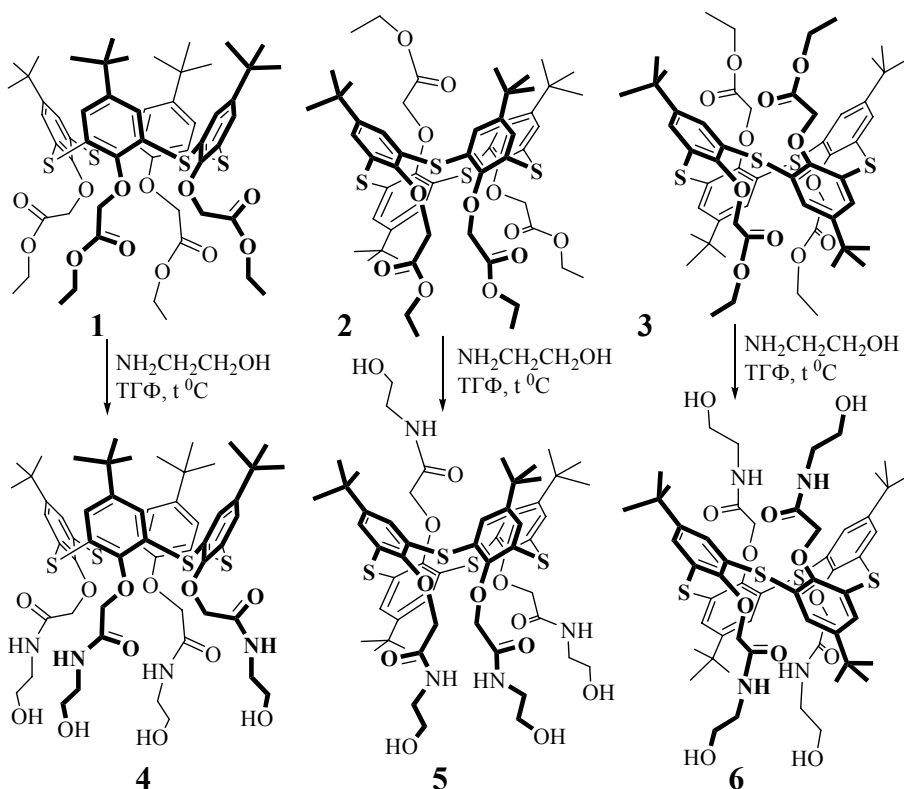
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих аминогруппы по нижнему ободу

Модификация тиакаликс[4]ареновой платформы аммонийными фрагментами является нетривиальной задачей химии макроциклических соединений. Как показал анализ литературных данных, чаще всего используются два способа получения аммонийных производных на основе (тия)каликс[4]арена: первый - взаимодействие макроциклов с галогенсодержащими фрагментами с различными третичными аминами, и второй – введение аминогруппы в заместители по нижнему/верхнему ободу (тия)каликс[4]арена и взаимодействие полученного амина с различными алкилирующими реагентами.

Синтез четвертичных аммонийных солей по реакции Меншуткина – взаимодействие третичных аминов с алкилгалогенидами – один из наиболее популярных методов. В связи с этим были изучены синтетические подходы к введению в заместители по нижнему ободу тиакаликс[4]арена алкилгалогенидных фрагментов с последующим проведением реакции Меншуткина. В качестве прекурсоров были выбраны производные тиакаликс[4]арена, содержащие сложноэфирные группы. Аминолизом полученных ранее по литературной

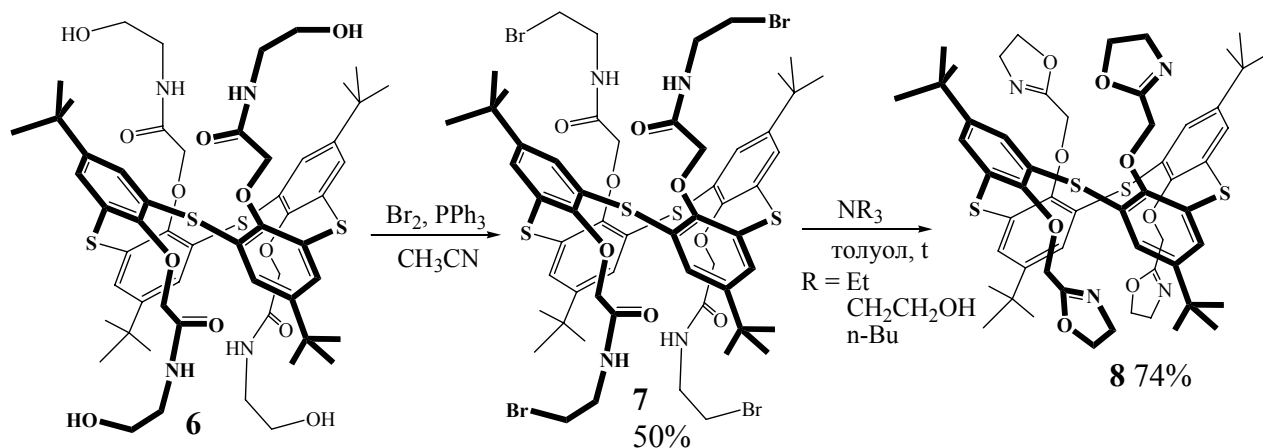
методике тетраэфиров **1-3** в конфигурациях конус, частичный конус и 1,3-альтернат 2-аминоэтанолом были получены соединения **4-6**. Одним из самых простых и удобных способов замещения гидроксильной группы на галоген является взаимодействие спиртов с тионилхлоридом. В связи с этим было исследовано взаимодействие



этаноламидов **4-6** с тионилхлоридом.

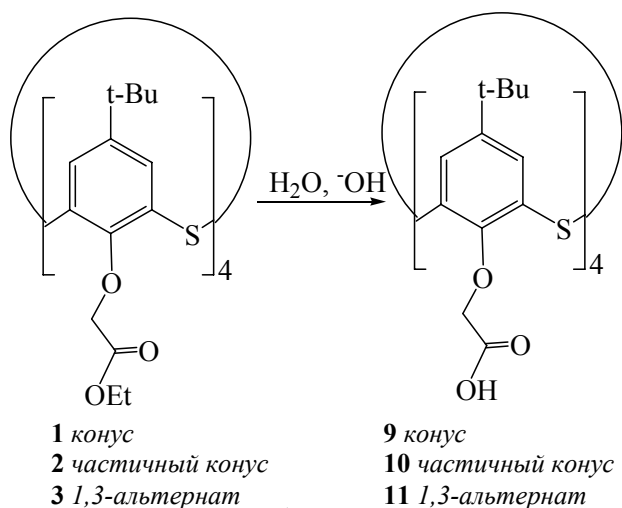
Оказалось, что независимо от конфигурации тиакаликс[4]аренового макроцикла протекает осмоление реакционной смеси и формирование темной нерастворимой твердой массы.

Для получения целевых бромпроизводных тиакаликс[4]арена была изучена реакция этаноламидов **4-6** в трех конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* с бромом в присутствии трифенилфосфина в ацетонитриле. Было установлено, что конфигурация тиакаликс[4]аренового макроцикла оказывает существенное влияние на направление протекающих реакций. В случае стереоизомеров *конус* и *частичный конус* четыре и три гидроксильные группы пространственно сближены, что приводит к формированию трудноразделимой смеси фосфорорганических производных тиакаликс[4]арена. Однако в случае конфигурации *1,3-альтернат* реакция не останавливается на промежуточной стадии, а протекает до конца – с выходом 50% было выделено целевое соединение **7**.



При изучении взаимодействия макроцикла **7** в конфигурации *1,3-альтернат* с триалкиламинами было показано, что с выходом 65-74% образуется производное тиакаликс[4]арена **8**, содержащее 2-оксазолиновые фрагменты. С помощью методов ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК спектроскопии и MALDI-TOF масс-спектрометрии было показано, что производное тиакаликс[4]арена **8** содержит 2-оксазолиновые циклы на нижнем ободе. Стоит отметить, что реакции подобного типа обычно протекают в более жестких условиях с низкими выходами.

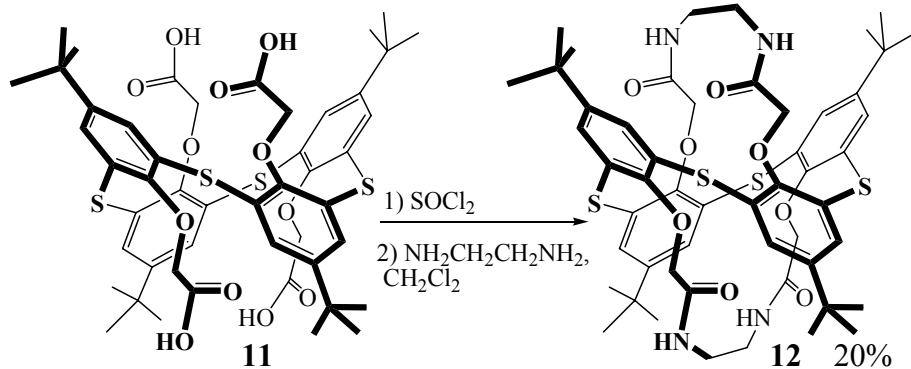
В связи с тем, что целевые соединения не были получены, было предложено



использовать альтернативный способ получения четвертичных аммонийных солей: введение в структуру *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена фрагментов аминогрупп с последующим алкилированием различными алкилирующими реагентами. В качестве прекурсоров были выбраны производные тиакаликс[4]арена, содержащие сложноэфирные и карбоксильные группы. По литературной методике гидролизом полученных ранее тетраэфиров **1-3** в

конфигурациях *конус*, *частичный конус* и *1,3-альтернат* были получены соответствующие тетракислоты **9-11**. Была изучена возможность протекания ацилирования тетраэфирами **1-3** и тетракислотами **9-11** 1,2-диаминоэтана. В результате взаимодействия тетраэфиров **1-3** с 1,2-диаминоэтаном в тетрагидрофуране при кипячении согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H образуется трудноразделимая смесь частично замещенных продуктов.

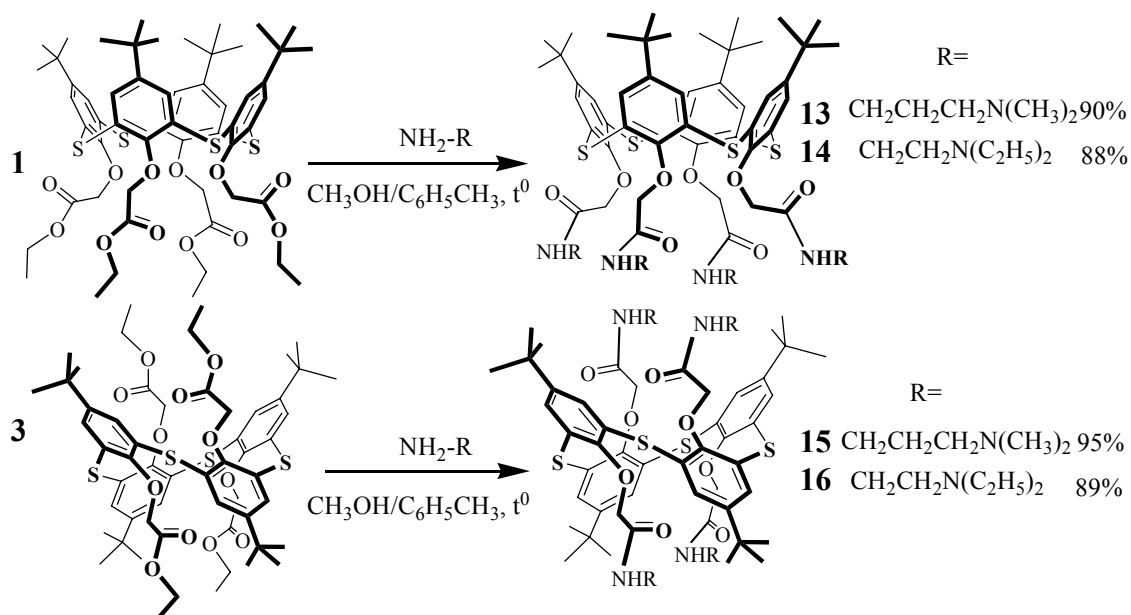
Следует отметить, что ацилированием 1,2-диаминоэтана хлорангидридом



тетракислоты **11** на основе тиакаликсарена в конфигурации *1,3-альтернат* в дихлорметане с выходом 20% было выделено соединение **12**, содержащее амидные мостиковые фрагменты.

В связи с тем, что целевые амины на основе тиакаликс[4]арена не были получены, было предложено использовать в качестве реагента диамины, содержащие как первичную, так и третичную аминогруппы: *N,N*-диметилпропан-1,3-диамин и *N,N*-диэтилэтан-1,2-диамин. Преимуществом таких аминов по сравнению с 1,2-диаминоэтаном является хемоселективность протекания ацилирования вследствие наличия одной первичной аминогруппы, реакционная способность которой значительно выше, чем третичной. В то же время третичная аминогруппа является более удобным прекурсором в реакции алкилирования из-за большей нуклеофильности по сравнению с первичной.

Была изучена реакция тетраэфиров **1** и **3** в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* с *N,N*-диметилпропан-1,3-диамином и с *N,N*-диэтилэтан-1,2-диамином. Синтез проводился в среде метанол-толуол (1:1) при температуре кипения смеси. Целевые продукты **13-16** были выделены с высокими выходами.



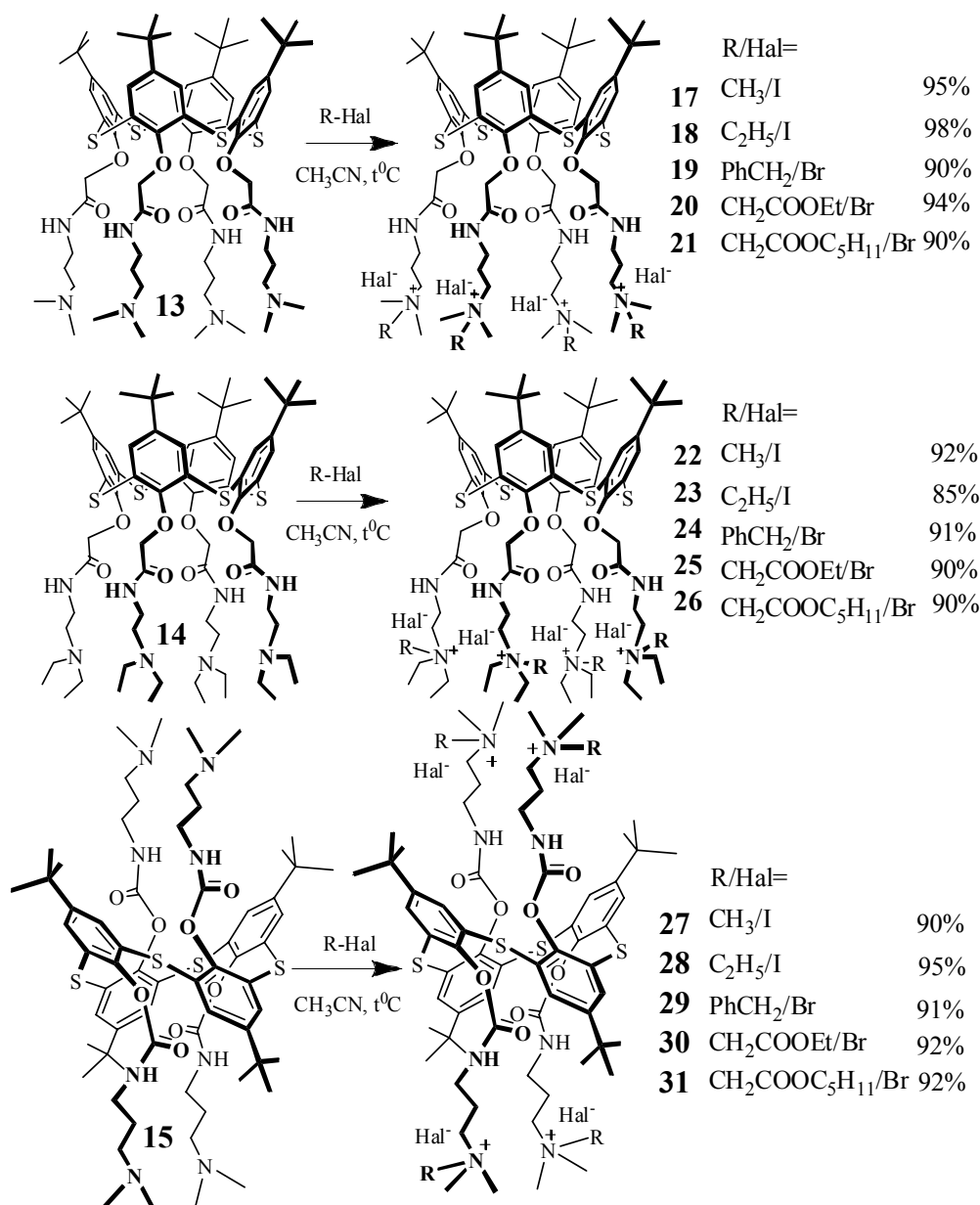
2 Алкилирование производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих третичные аминогруппы

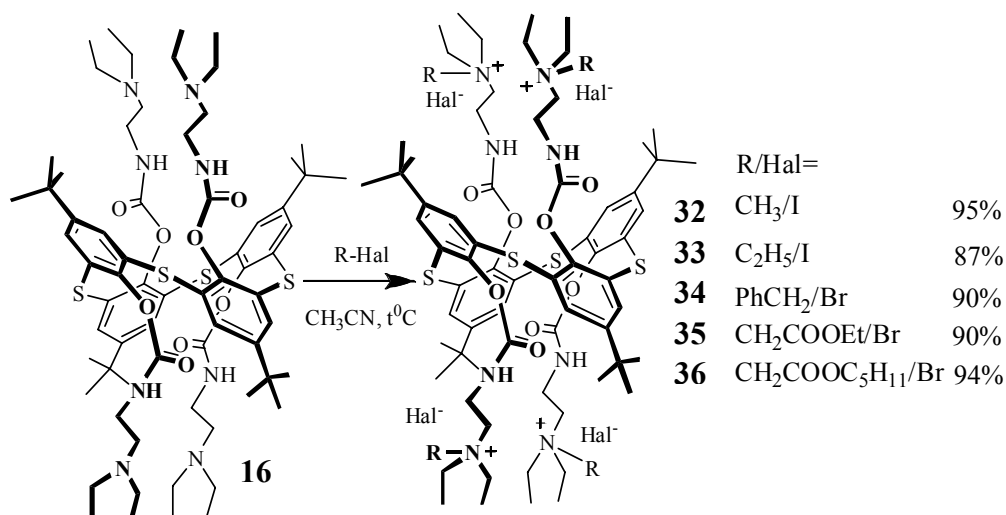
С целью получения четвертичных аммонийных солей на основе тиакаликс[4]арена была изучена реакция соединений **13-16** с различными алкилирующими реагентами в ацетонитриле при температуре кипения растворителя. В качестве алкилирующих реагентов были выбраны алкилйодиды и алкилбромиды.

На примере йодметана и йодэтана было проверено описанное в литературе предположение, что увеличение длины алкильного заместителя приводит к уменьшению температуры плавления. Также предполагалось, что введение плоской π -системы ароматического кольца и сложноэфирной группы по нижнему ободу макроцикла позволит получить низкоплавающие тетраалкиламмонийные производные *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. В связи с этим были выбраны бензилбромид, этилбромацетат и пентилбромацетат. В случае йодметана и йодэтана реакция протекает уже при комнатной температуре, что, очевидно, связано с большей реакционной способностью алкилйодидов по сравнению с алкилбромиды. Соли

17-36 были получены с выходами 85-98%.

Оказалось, что реакционная способность макроциклов **14** и **16**, содержащих третичные аминогруппы с этильными заместителями по нижнему ободу, ниже чем у тиакаликс[4]аренов **13** и **15**, содержащих третичные аминогруппы с метильными заместителями. Увеличение времени проведения синтеза привело к получению соединений **22-26** и **32-36** с выходами, близкими к количественным.





Следует отметить, что все полученные макроциклы **17-36** являются водорастворимыми, причем растворимость тиакаликс[4]аренов **17-26** в конфигурации *конус* значительно выше, чем у стереоизомеров *1,3-альтернат* **27-36**.

Одной из основных характеристик ионных жидкостей является их температура плавления. Температура плавления синтезированных макроциклов **17-26** (*конус*) и **27-36** (*1,3-альтернат*) представлена в таблице 1. Хорошо видно, что смена конфигураций, а также изменение длины алкильного заместителя приводит к незначительным снижениям температуры плавления.

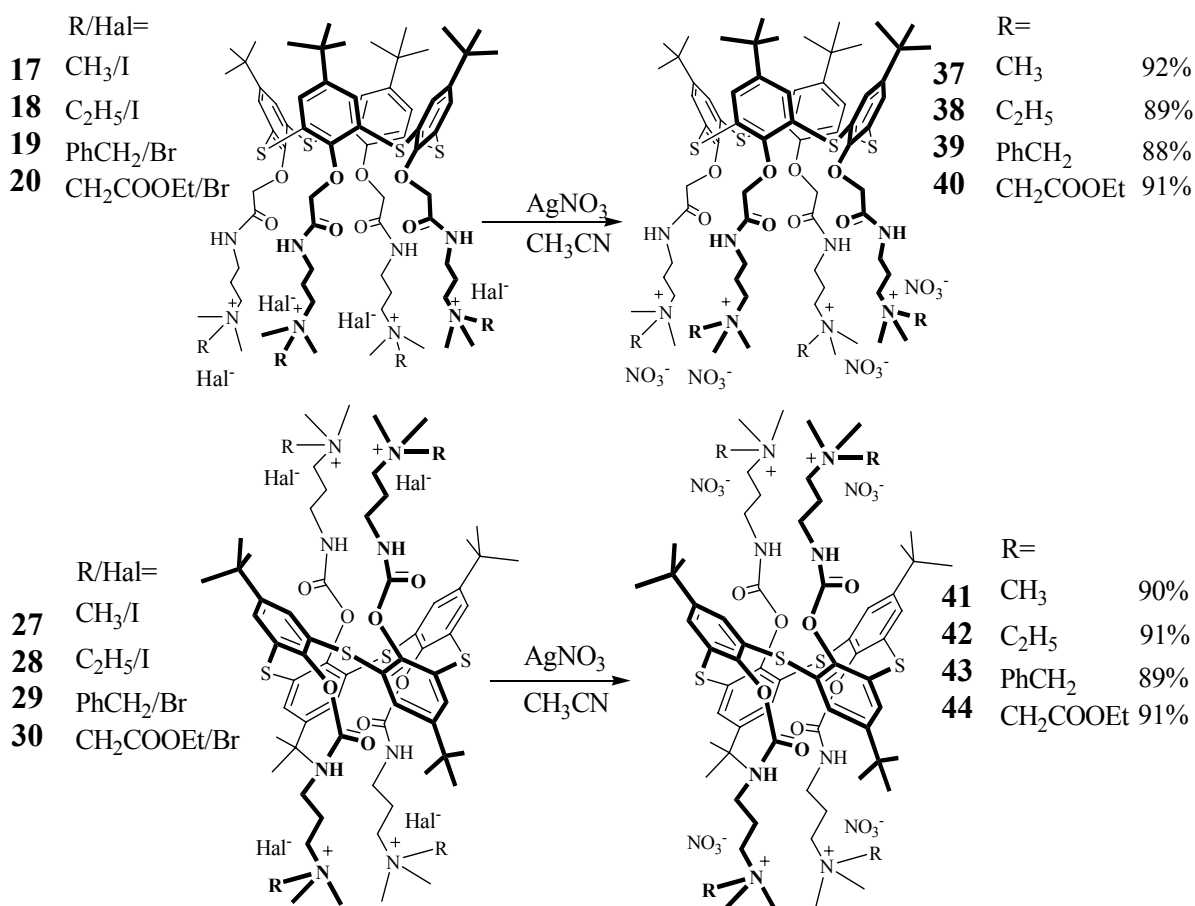
Таблица 1. Температуры плавления (°C) макроциклов **17-36**.

R / Hal ⁻	NH(CH ₂) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₂ R		NH(CH ₂) ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ R	
	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>
CH ₃ / I ⁻	192 (17)	197 (27)	159 (22)	156 (32)
C ₂ H ₅ / I ⁻	165 (18)	215 (28)	163 (23)	173 (33)
CH ₂ Ph / Br ⁻	135 (19)	150 (29)	139 (24)	131 (34)
CH ₂ COOEt / Br ⁻	112 (20)	123 (30)	118 (25)	115 (35)
CH ₂ COOC ₅ H ₁₁ / Br ⁻	106 (21)	103 (31)	135 (26)	88 (36)

Интересно отметить, что при введении в макроциклическую платформу бензильной и сложноэфирной групп наблюдалось понижение температуры плавления на 30-40 °C, в отличие от 5-7 °C, прогнозируемых по литературным данным. Однако поставленная цель не была достигнута. Все полученные соли **17-26** (*конус*) и **27-36** (*1,3-альтернат*) плавятся выше 100°C, за исключением макроцикла **36**, который содержит в своем составе пентилацетатный фрагмент.

3 Получение нитратов четвертичных аммонийных солей на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих алкильные, сложноэфирные и ароматические фрагменты

Известно, что замена галогенид-ионов на нитрат-ионы приводит к понижению температуры плавления. В связи с этим была изучена реакция четвертичных аммонийных солей **17-20** и **27-30** с AgNO₃ в ацетонитриле при комнатной температуре.



Тиакаликс[4]арены **37-40** (*конус*) и **41-44** (*1,3-альтернат*) были выделены количественно. Было установлено (табл. 2), что введение нитрат-аниона вместо галогенид-иона приводит лишь к незначительному снижению температуры плавления. Также стоит отметить, что, как и галогениды, нитраты хорошо растворяются в воде.

Таблица 2. Температуры плавления ($^{\circ}\text{C}$) макроциклов **37-44**.

R	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>
CH_3	164 (37)	152 (41)
C_2H_5	144 (38)	161 (42)
CH_2Ph	133 (39)	125 (43)
CH_2COOEt	96 (40)	98 (44)

4 Получение ионных жидкостей на основе производных *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих алкильные, сложноэфирные и ароматические фрагменты

Ранее в литературе было показано, что замена галогенид-ионов на бис(трифторметилсульфонил)имид-ионы приводит к значительному понижению температуры плавления. Это объясняется увеличением размера аниона и, как следствие, низкой симметрией образующейся молекулы. В связи с тем, что замена галогенид-ионов на нитрат-анионы не привела к желаемому понижению температуры плавления, следующим этапом работы стало изучение взаимодействия соединений **17-36** с

бис(трифторметилсульфонил)имидом лития в воде при комнатной температуре. Температуры плавления полученных тиакаликс[4]аренов **45-64** представлены в таблице 3.

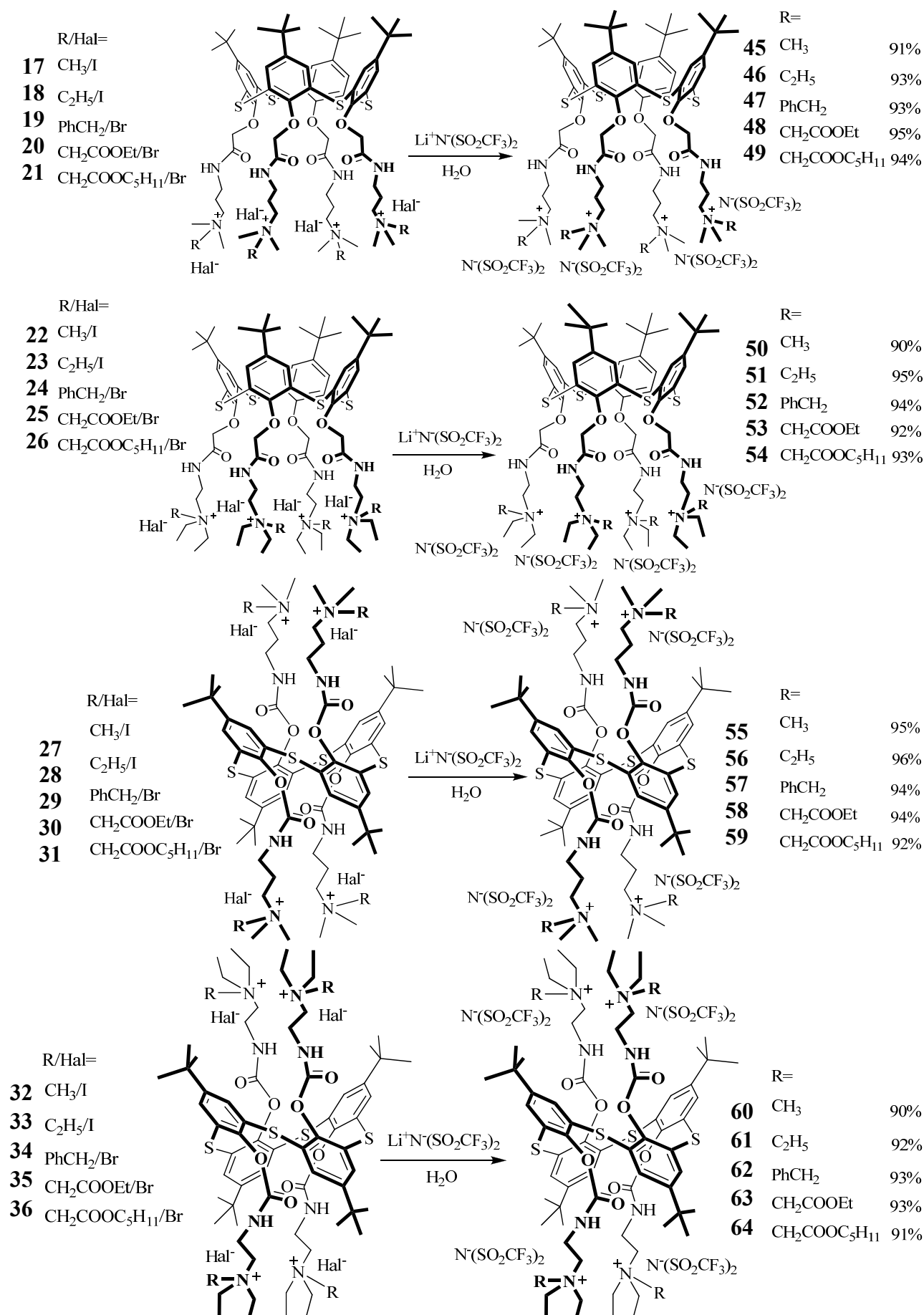


Таблица 3. Температуры плавления (°C) макроциклов **45-64**.

R	<i>конус</i>		<i>1,3-альтернат</i>	
	NH(CH ₂) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₂ R *(SO ₂ CF ₃) ₂ N ⁻	NH(CH ₂) ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ R *(SO ₂ CF ₃) ₂ N ⁻	NH(CH ₂) ₃ N ⁺ (CH ₃) ₂ R *(SO ₂ CF ₃) ₂ N ⁻	NH(CH ₂) ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂ R *(SO ₂ CF ₃) ₂ N ⁻
CH ₃	87 (45)	72 (50)	106 (55)	83 (60)
C ₂ H ₅	71 (46)	68 (51)	96 (56)	79 (61)
CH ₂ Ph	56 (47)	60 (52)	87 (57)	76 (62)
CH ₂ COOEt ⁻	45 (48)	43 (53)	53 (58)	58 (63)
CH ₂ COOC ₅ H ₁₁	35 (49)	39 (54)	47 (59)	49 (64)

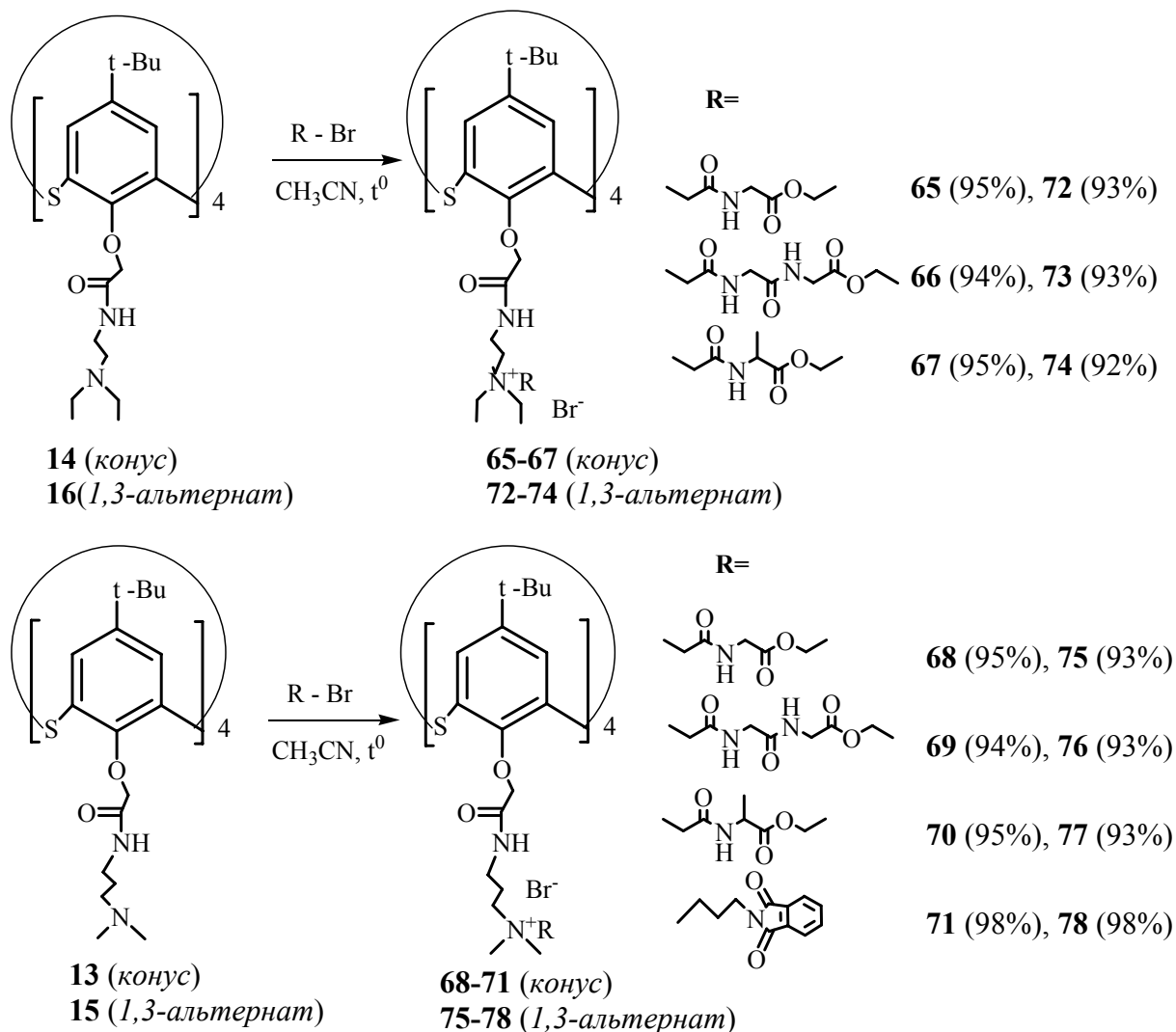
При сравнении таблиц 1 и 3 хорошо видно, что замена галогенид-ионов на бис(трифторметилсульфонил)имид-анион приводит к значительному снижению температуры плавления изученных тиакаликс[4]аренов. Все синтезированные макроциклы **45-64**, содержащие бис(трифторметилсульфонил)имид-анионы, плавятся ниже 100°C, за исключением продукта **55** (табл.3).

Из таблицы 3 хорошо видно, что пространственная изомерия макроциклов **45-64** оказывает влияние на их температуры плавления: для всех стереоизомеров *конус* (**45-54**) температура плавления ниже на 8-31 °C по сравнению с тиакаликс[4]аренами (**55-64**) в конфигурации *1,3-альтернат*. Хорошо известно, что плотность упаковки молекул в кристаллической решетке является основным фактором, влияющим на температуру плавления вещества. Чем симметричнее молекула, тем плотнее ее упаковка в кристалле и тем выше температура плавления. Очевидно, что молекулярная симметрия стереоизомера *конус* (**45-54**), приводящая к максимальному разделению объемных липофильных *трет*-бутильных и заряженных аммонийных групп, уменьшает плотность упаковки молекул, что и обуславливает более низкую температуру плавления. С другой стороны, чередование *трет*-бутильных и аммонийных групп у смежных арильных фрагментов в симметричном *1,3-альтернате* (**45-54**), характеризующимся более высокими значениями температур плавления, по-видимому, способствует более плотной упаковке молекул. Увеличение длины алкильного заместителя на одну CH₂-группу в среднем приводит к снижению температуры плавления на 8-9°C, что согласуется с литературными данными. Также следует отметить, что, как и ожидалось, самая низкая температура плавления (35°C) характерна для соединения **49**, содержащего пентоксикарбонилметильные фрагменты по нижнему ободу макроцикла, в конфигурации *конус*. Это хорошо согласуется с выдвинутой ранее гипотезой о влиянии сложноэфирной группы на температуру плавления целевых продуктов.

5 Получение бромидов четвертичных аммонийных солей на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидные и фталимидные фрагменты

Для увеличения эффективности взаимодействия с биомакромолекулами *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов необходимо наличие в их структуре фрагментов α-аминокислот. Введение в структуру *n*-трет-бутилтиакаликс[4]аренов при аммонийном атоме азота фталимидных фрагментов позволяет использовать макроциклы для взаимодействия с ДНК или для распознавания белков за счет гидрофобных взаимодействий.

Было изучено взаимодействие *N*-(3-бромпропил)фталимида, этиловых эфиров *N*-бромацетил-глицина, *N*-бромацетил-глицилглицина и *N*-бромацетил-аланина с аминотиакаликсаренами **13-16** в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. Реакцию проводили в ацетонитриле в течение 8 часов при температуре кипения растворителя. Целевые соединения **65-70** (*конус*) и **72-77** (*1,3-альтернат*), содержащие аминокислотные и пептидные остатки, были получены с высокими выходами.

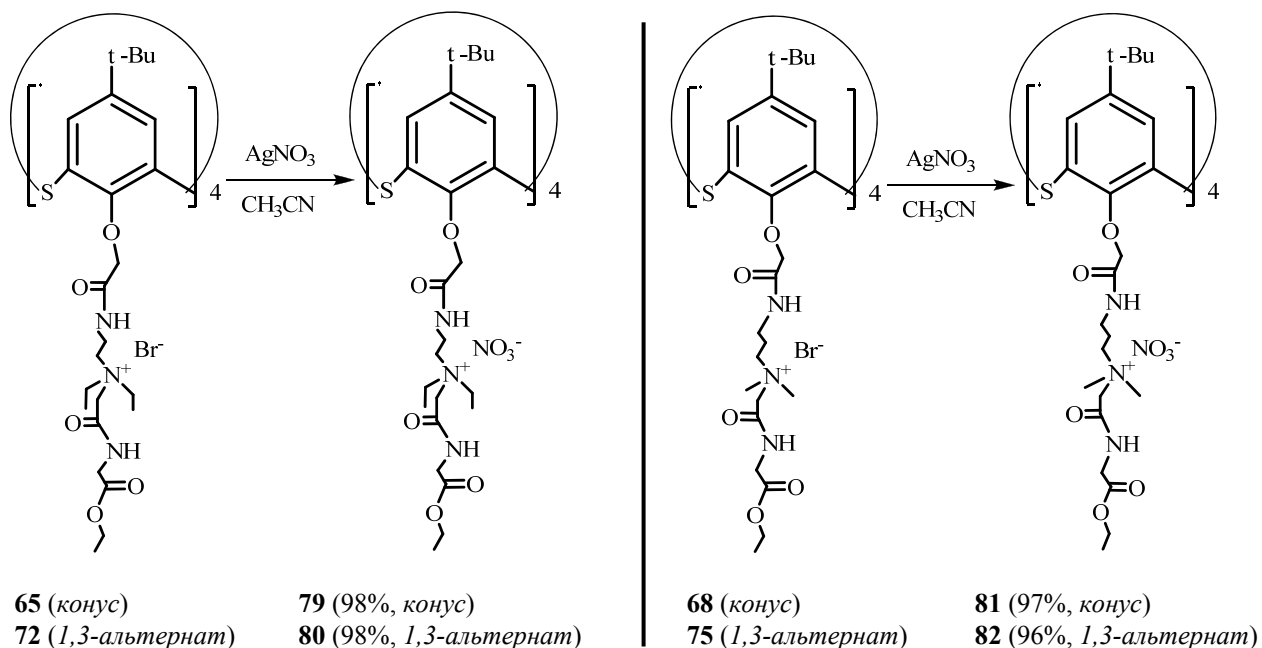


При изучении алкилирования *N*-(3-бромпропил)фталимидом оказалось, что продукты образуются лишь в случае соединений **13** и **15**, содержащих третичные аминогруппы с *N,N*-диметильными заместителями по нижнему ободу макроцикла в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*. С выходами, близкими к количественным, были выделены соединения **71** и **78**. В случае макроциклов **14** и **16**, содержащих третичные аминогруппы с *N,N*-диэтильными заместителями на нижнем ободу, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , были получены трудноразделимые смеси различно замещенных продуктов. Увеличение времени синтеза до 40 часов не привело к образованию целевых продуктов. По-видимому, это связано с пониженной реакционной способностью макроциклов **14** и **16** вследствие большей стерической загруженности третичной аминогруппы с *N,N*-диэтильными заместителями по сравнению с третичной аминогруппой с метильными заместителями в соединениях **13** и **15**.

Полученные четвертичные аммонийные соли **65-78** были охарактеризованы методом ESI-масс-спектрометрии. Следует отметить, что для всех соединений в спектрах были обнаружены пики, соответствующие двух-, трех- и четырехзарядному молекулярному иону за вычитанием двух, трех и четырех бромид-анионов соответственно.

6 Получение нитратов четвертичных аммонийных солей на основе *n*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидные фрагменты

Для изучения комплексообразующих свойств тиакаликс[4]аренов, содержащих одновременно амидный и четвертичный аммонийный фрагменты и остаток аминокислоты, были получены модельные соли **79-82**. Замена бромид-анионов в четвертичных аммонийных солях **65**, **68**, **72**, **75** на нитрат-анионы была необходима в связи с возможностью образования водородных связей бромид-анионов с биомакромолекулами, в отличие от нитрат-анионов, что усложняло бы установление факта взаимодействия полученных соединений с модельной ДНК. Взаимодействием аммонийных солей **65**, **68**, **72**, **75** с нитратом серебра в ацетонитриле при комнатной температуре с выходами, близкими к количественным, были получены соединения **79-82**. Отсутствие в полученных макроциклах бромид-анионов было подтверждено с помощью ионной хроматографии совместно с кафедрой аналитической химии Химического института им. А.М. Бутлерова КФУ.



Таким образом, были синтезированы водорастворимые тетразамещенные производные тиакаликс[4]арена, содержащие одновременно четвертичные аммонийные и пептидные группы по нижнему ободу макроцикла – потенциальные рецепторы различных биомакромолекул. Структура всех полученных соединений была подтверждена комплексом физических и физико-химических методов: ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопией и масс-спектрометрией, а состав подтвержден данными элементного анализа.

7 Изучение комплексообразующих свойств тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих пептидные фрагменты, по отношению к ДНК

Каликсарены, содержащие N⁺-Н фрагмент (гуанидиниевые, пиридиниевые, аммонийные группы), способны связывать как низкомолекулярные, так и высокомолекулярные анионные субстраты, в том числе ДНК, в основном, за счет электростатических и водородных взаимодействий, формируя различные ассоциаты.

Было изучено взаимодействие тиакаликс[4]аренов **79-82** в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* с модельной ДНК из молок лосося спектрофотометрически при концентрации последней 0.019 мг/мл в 5 мМ буфере Tris-HCl. При добавлении макроциклов **79-82** к ДНК не наблюдается сдвига максимумов поглощения и присутствует гипохромный эффект в области 260 нм. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при взаимодействии синтезированных макроциклов **79-82** с ДНК из молок лосося происходит их агрегация. В связи с этим было решено с помощью метода динамического светорассеяния не только подтвердить сам факт взаимодействия биополимера с рецепторами, приводящего к образованию агрегатов, но и оценить размеры последних.

Чтобы подтвердить агрегацию макроциклов с ДНК, были определены размеры частиц в системах ДНК/тиакаликсарен, а также изучена самоагрегация в растворах ДНК и соединений **79-82**. Полученные значения гидродинамических диаметров и коэффициентов полидисперсности в растворах различной концентрации (10^{-3} - 10^{-5} М) представлены в таблицах 4 и 5.

Таблица 4. Значения диаметров частиц и коэффициентов полидисперсности для макроциклов **79** и **80** и их смесей с ДНК (0.048 мг/мл), буфер Tris-HCl (pH 7.5).

Концентрация тиакаликсарена	Диаметр частиц (нм); PDI			
	79	Смесь ДНК и 79	80	Смесь ДНК и 80
1×10^{-3} М	141.6 (0.13)	-	99.7 (0.21)	-
8×10^{-4} М	161.6 (0.18)	528.2 (0.30)	104.3 (0.22)	700.5 (0.25)
1×10^{-4} М	208.9 (0.26)	926.7 (0.74)	207.4 (0.28)	630.5 (0.21)
1×10^{-5} М	389.5 (0.37)	191.6 (0.21)	239.5 (0.40)	98.7 (0.11)

Таблица 5. Значения диаметров частиц и коэффициентов полидисперсности для макроциклов **81** и **82** и их смесей с ДНК (0.048 мг/мл), буфер Tris-HCl (pH 7.5).

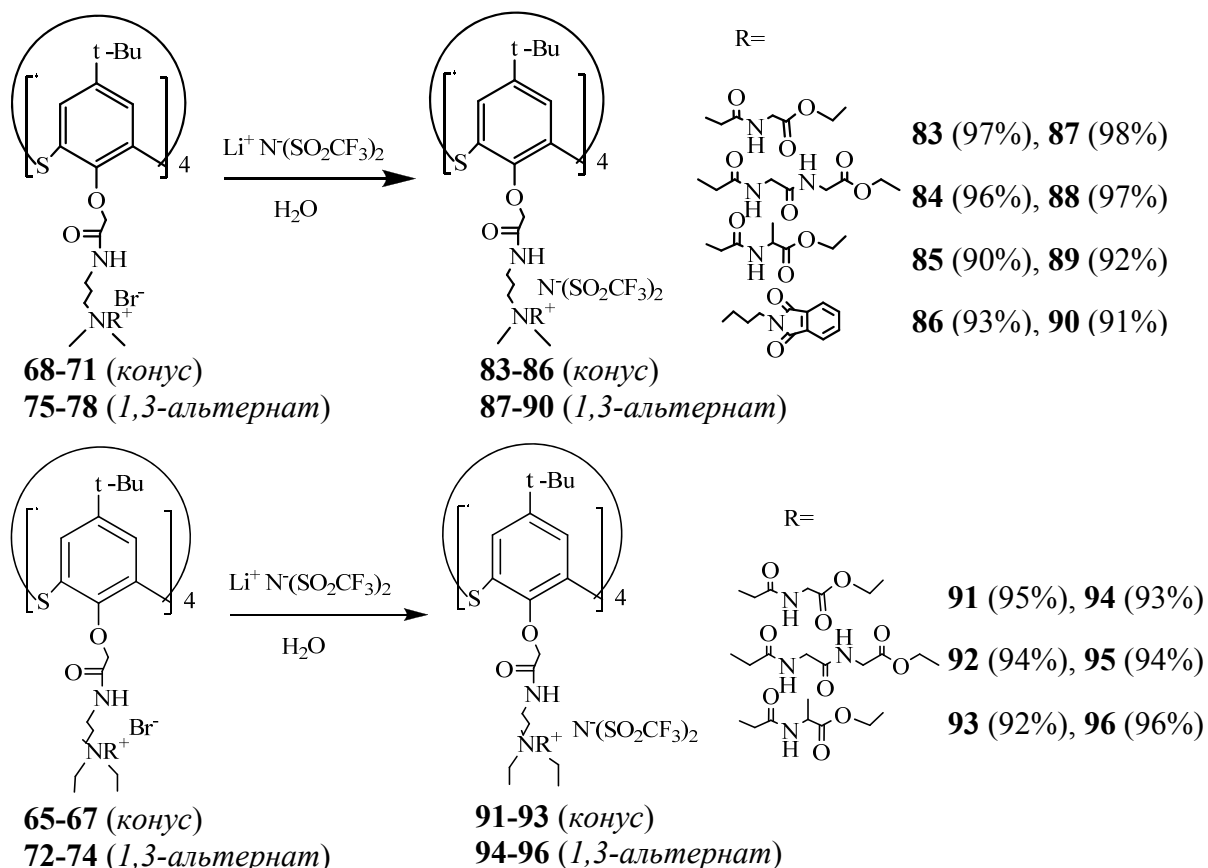
Концентрация тиакаликсарена	Диаметр частиц (нм); PDI			
	81	Смесь ДНК и 81	82	Смесь ДНК и 82
1×10^{-3} М	75.4 (0.21)	-	92.8 (0.19)	-
8×10^{-4} М	145.5 (0.22)	295.5 (0.50)	139.9 (0.20)	695.3 (0.33)
1×10^{-4} М	201.2 (0.23)	757.7 (0.70)	425.7 (0.23)	559.3 (0.27)
1×10^{-5} М	244.7 (0.25)	166.6 (0.09)	824.5 (0.40)	131.0 (0.16)

Стоит отметить, что в растворах модельной ДНК с концентрацией 0.048 мг/мл в отсутствие макроцикла наблюдаются преимущественно частицы с гидродинамическим диаметром 5 нм. При этом наблюдается достаточно высокое значение полидисперсности системы ($PDI \sim 0.5$).

Таким образом, в результате проведенных спектральных исследований было установлено, что модельные тиакаликс[4]арены, содержащие пептидные фрагменты по нижнему ободу, способны к эффективному взаимодействию с модельной ДНК. Методом динамического светорассеяния было показано, что наиболее монодисперсные системы тиакаликсарен/ДНК с достаточно малым (не более 200 нм) диаметром агрегатов образуются при концентрации тиакаликс[4]аренов **79-82** порядка 1×10^{-5} М, что способствует возможному применению данных рецепторов в качестве трансфекционных агентов.

8 Получение ионных жидкостей на основе производных *p*-трет-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидные и фталимидные фрагменты

Заключительным этапом работы стало получение водонерастворимых низкоплавких тиакаликсаренов – ионных жидкостей для распознавания биополимеров. В связи с этим было предложено провести замену бромид-анионов в макроциклах **65-78**, содержащих аминокислотные, пептидные и фталимидные фрагменты, на бис(трифторметилсульфонил)имид. Такая замена должна не только значительно понизить температуру плавления веществ, но и привести к получению ионных жидкостей, которые нетоксичны и не растворяются в воде, что позволит использовать данные соли в составе сенсоров на биомакромолекулы. Были получены макроциклы **83-96** при взаимодействии четвертичных аммонийных солей **65-78** с бис(трифторметилсульфонил)имидом лития в воде при комнатной температуре.



Структура полученных соединений была охарактеризована комплексом физических и физико-химических методов - ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией, индивидуальность подтверждена измерением температуры плавления и ТСХ, а состав - элементным анализом.

В таблице 6 приведены температуры плавления синтезированных тиакаликс[4]аренов **65-78** и **83-96**.

Таблица 6. Температуры плавления ($^{\circ}\text{C}$) макроциклов **65-78** и **83-96** с метильными и этильными заместителями в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*.

R	Макроциклы с метильными заместителями				Макроциклы с этильными заместителями			
	Br^-		$\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2^-$		Br^-		$\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2^-$	
	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>	<i>конус</i>	<i>1,3-альтернат</i>
$\text{CH}_2\text{CO-Gly-OEt}$	114 (68)	112 (75)	63 (83)	73 (87)	111 (65)	114 (72)	66 (91)	62 (94)
$\text{CH}_2\text{CO-GlyGlyOEt}$	113 (69)	120 (76)	69 (84)	76 (88)	120 (66)	124 (73)	64 (92)	64 (95)
$\text{CH}_2\text{CO-Ala-OEt}$	116 (70)	118 (77)	56 (85)	60 (89)	116 (67)	118 (74)	63 (93)	62 (96)
$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Pht}$	152 (71)	154 (78)	83 (86)	87 (90)	-	-	-	-

Оказалось, что введение в структуру тиакаликс[4]арена дополнительных амидных групп в аминокислотных остатках (Gly, Ala) по сравнению с макроциклами **45-64** приводит к нивелированию влияния конфигурации макроцикла на их температуру плавления. Очевидно, что пептидные группы, склонные к образованию водородных связей, способствуют формированию более плотной упаковки молекул в кристалле. Можно предположить, что два противоположно направленных фактора влияния структуры тиакаликс[4]арена на температуру, а именно конфигурация (понижение температуры плавления в ряду стереоизомеров *1,3-альтернат* > *конус*) и наличие протонодонорных NH и протоноакцепторных карбонильных групп (повышение температуры плавления при образовании ассоциатов), приводят к тому, что температуры плавления макроциклов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* (**65-78**, **83-96**) отличаются незначительно. В то же время, замена бромид-анионов на бис(трифторметилсульфонил)имид-анионы привела к значительному снижению температуры плавления на 39-69 $^{\circ}\text{C}$. Следует отметить, что полученные макроциклы **83-96** имеют температуру плавления ниже 100 $^{\circ}\text{C}$, что соответствует определению ионных жидкостей по ИЮПАК. Как и ожидалось, соединения **83-96** не растворяются в воде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие выводы.

1. Разработан пошаговый подход к синтезу тетразамещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащих в заместителях одновременно амидные и аминные или четвертичные аммонийные фрагменты, основанный на применении алкандиаминов с первичной и третичной аминогруппами.

2. Синтезированы 86 новых тетразамещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих амидные, 2-оксазолиновые, аминогруппы и четвертичные аммонийные функции с алкильными, фенильными, сложноэфирными, фталимидными фрагментами и остатками глицина, аланина и глицилглицина, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, структура которых установлена комплексом физических и физико-химических методов (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией).

3. Установлено, что в случае тетразамещённого по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена в конфигурации *1,3-альтернат*, содержащего фрагменты $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, в присутствии третичных аминов образуются 2-оксазолиновые циклы.

4. Предложен и реализован синтетический подход к получению водонерастворимых ионных жидкостей на основе тетразамещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, заключающийся в пошаговом введении в структуру макроцикла фрагментов $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_2\text{R}''^*\text{N}^-(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ ($n = 2, 3$, $\text{R}' = \text{Me, Et}$) и позволяющий целенаправленно вводить в заместитель (R'') у четвертичного атома азота различные участки связывания субстратов.

5. Установлено следующее влияние структуры синтезированных тетразамещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов, содержащих одновременно амидные и четвертичные аммонийные функции, в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* на их температуру плавления:

- синтезированные макроциклы в конфигурации *конус* с алкильными, фенильными, сложноэфирными фрагментами у атома азота в аммонийных группах плавятся на 8-31 °C ниже стереоизомеров *1,3-альтернат*;

- применение бис(трифторметилсульфонил)имид-аниона в качестве противоиона в тетрааммонийных производных тиакаликс[4]арена приводит к существенному понижению (39-119 °C) их температуры плавления;

- замена галогенид-ионов на нитрат в изученных тетрааммонийных производных макроциклов приводит к снижению температуры плавления на 2-54 °C.

6. Разработан синтетический подход к получению водорастворимых тетразамещённых по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, основанный на пошаговом введении в структуру макроцикла заместителей $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{N}^+\text{R}'_2\text{R}''^*\text{An}^-$ ($n = 2, 3$, $\text{R}' = \text{Me, Et}$, $\text{An}^- = \text{I}^-, \text{Br}^-, \text{NO}_3^-$) и позволяющий

варьировать в аммонийных фрагментах природу одного заместителя (R") от алкильных групп до фрагментов гетероциклов и остатков аминокислот и олигопептидов.

7. Установлено, что синтезированные водорастворимые тетразамещенные по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арены в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат* в водных растворах при концентрации 10^{-3} М образуют ассоциаты с гидродинамическим диаметром 75-142 нм.

8. На примере тетразамещенных по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]аренов в конфигурациях *конус* и *1,3-альтернат*, содержащих одновременно четвертичные аммонийные фрагменты и остатки глицина, показано взаимодействие синтезированных водорастворимых тиакаликс[4]аренов (10^{-5} М) с ДНК из молок лосося (0.048 мг/мл), приводящее к формированию монодисперсных (коэффициент полидисперсности 0.09-0.21) наночастиц (гидродинамический диаметр 99-192 нм).

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях

1. Падня, П.Л. Синтез тетразамещенного по нижнему ободу *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащего оксазолиновые фрагменты, в конфигурации *1,3-альтернат*: влияние макроциклической платформы / П.Л. Падня, Е.А. Юшкова, А.З. Харисова, О.А. Мостовая, Ю.Ф. Зуев, И.И. Стойков // Бутлеровские сообщения. - 2012. - Т.31. - №9. - С.36-42.
2. Падня, П.Л. Синтез новых водорастворимых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих четвертичные аммонийные фрагменты / П.Л. Падня, Е.А. Андрейко, А.З. Харисова, Ю.Ф. Зуев, И.И. Стойков // Бутлеровские сообщения. - 2013. - Т.34. - №5. - С.1-10.
3. Andreyko, E.A. Supramolecular "containers": self-assembly and functionalization of thiacalix[4]arenes for recognition of amino- and dicarboxylic acids / E.A. Andreyko, P.L. Padnya, R.R. Daminova, I.I. Stoikov // RSC Advances – 2014. – V. 4. – P. 3556-3565.
4. Andreyko, E.A. Supramolecular self-assembly of water-soluble nanoparticles based on amphiphilic *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arenes with silver nitrate and fluorescein / E.A. Andreyko, P. L. Padnya, I. I. Stoikov // Colloids and Surfaces A: Physicochem. and Eng. Aspects – 2014. – V. 454. – P. 74-83.
5. Падня, П.Л. Синтез новых водорастворимых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих пептидные группы по нижнему ободу макроцикла / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, А.Н. Кадырова, О.А. Мостовая, И.И. Стойков // Сборник тезисов III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела». - Туапсе, 2013. - С. 74.
6. Падня, П.Л. Дизайн и синтез водорастворимых производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих заряженные фрагменты по нижнему ободу / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, А.Н. Кадырова, Е.А. Андрейко, И.И. Стойков // Тезисы докладов Кластера конференции по органической химии «ОргХим-2013». – Санкт-Петербург, 2013. – С. 219-220.
7. Падня, П.Л. Дизайн и синтез ионных жидкостей на основе производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, И.И. Стойков // Сборник тезисов III

Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела». - Туапсе, 2013. - С. 29.

8. Андрейко, Е.А. Самосборка наноразмерных агрегатов на основе каликс[4]аренов, содержащих четвертичные аммонийные фрагменты, и органических кислот / Е.А. Андрейко, П.Л. Падня, И.И. Стойков // Сборник тезисов III Международной конференции «Супрамолекулярные системы на поверхности раздела». - Туапсе, 2013. - С. 40.

9. Даминова, Р.Р. Синтез водорастворимых аммонийных производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / Р.Р. Даминова, П.Л. Падня, И.И. Стойков // Сборник тезисов Итоговой научно-образовательной конференции студентов Казанского (Приволжского) федерального университета 2012 года. – Казань, 2012. – С. 92.

10. Падня, П.Л. Синтез водорастворимых ионных соединений на основе стереоизомеров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, О.А. Мостовая, И.С. Антипин, И.И. Стойков // Сборник тезисов Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология». - Екатеринбург, 2012. - С. 79.

11. Падня, П.Л. Синтез водорастворимых производных стереоизомеров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена, содержащих аммонийные фрагменты / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, О.А. Мостовая, И.С. Антипин, И.И. Стойков // Тезисы докладов XV Молодежной школы-конференции по органической химии - Уфа, 2012. – С. 209.

12. Даминова, Р.Р. Синтез водорастворимых стереоизомеров тетразамещенных по нижнему ободу *-трет*-бутилтиакаликс[4]аренов / Р.Р. Даминова, А.Н. Кадырова, П.Л. Падня, И.И. Стойков // Тезисы докладов III Всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» - Москва, 2014. – С. 58.

13. Падня, П.Л. Экстракционные системы на основе ионных жидкостей и производных *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / П.Л. Падня, И.И. Стойков, И.С. Антипин // Тезисы докладов X Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века» - Казань, 2011. – С. 78.

14. Падня, П.Л. Дизайн ионных жидкостей на основе производных стереоизомеров *n*-*трет*-бутилтиакаликс[4]арена / П.Л. Падня, Р.Р. Даминова, И.И. Стойков, И.С. Антипин // Тезисы докладов XI Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов научно-образовательного центра Казанского (Приволжского) федерального университета «Материалы и технологии XXI века» - Казань, 2012. – С. 55.

15. Padnya, P.L. Extraction system based on ionic liquids and derivatives of *p*-*tert*-butylthiacalix[4]arene / P.L. Padnya, I.I. Stoikov, I.S. Antipin // Book of abstracts of International congress on Organic Chemisrty – Kazan, 2011. P. 303.